

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Smertestillende medicin til gravide

Af Maija Bruun Haastrup*

Op mod to tredjedele af alle gravide i Danmark indløser mindst én recept i løbet af graviditeten, hvortil kommer håndkøbsmedicin. En stor del af dette forbrug er analgetika, men der findes ingen samlet dansk vejledning til smertestillende behandling under graviditet. I det følgende gennemgås de forskellige mulige analgetika i forhold til sikkerhed for fosteret. Der tages ikke stilling til præparatvalg ved forskellige smertetyper.

Sundhedsstyrelsen anbefaler generelt, at medicinbrug under graviditet begrænses mest muligt, da fosteret igennem hele graviditeten er følsomt for påvirkninger, dog mest udtalt i første trimester. Dog vil der være en række sygdomme, hvor risikoen for moderen eller fosteret overstiger den mulige risiko ved anvendelse af medicinen.

Paracetamol

Paracetamol er ganske velundersøgt til gravide. Der er således data for mange tusinde børn, som har været eksponeret for paracetamol i første trimester. Der er ikke set overhyppighed af medfødte misdannelser eller andre uønskede fosterpåvirkninger. Der har i epidemiologiske studier væ-

ret rejst mistanke om, at brug af paracetamol under graviditet medfører forøget risiko for astma, kryptorkisme og ADHD, men andre studier har ikke kunnet genfinde disse associationer, og der er ikke fastlagt nogen årsagssammenhæng på nuværende tidspunkt. Paracetamol i terapeutiske doser må anses for sikkert under graviditet.

Acetylsalicylsyre og NSAID

For acetylsalicylsyre og NSAID generelt er set en lille overhyppighed af spontan abort og medfødte hjertemisdannelser ved brug i første trimester. Brug af højdosis-acetylsalicylsyre eller NSAID op mod fødslen medfører bl.a. en forøget risiko for nyrefunktionspåvirkning og præmatur lukning af ductus arteriosus hos barnet. Brug af acetylsalicylsyre og NSAID i tredje trimester efter uge 34 anses derfor for kontraindiceret, og fra uge 24 til 34 er det en specialisopgave. Kortvarig brug af ibuprofen er formentlig uden risiko, især i andet trimester, men langvarig brug af disse lægemidler bør undgås på grund af bivirkningsprofilen. Ibuprofen er det bedst undersøgte af NSAID-præparaterne og bør foretrækkes.

Tramadol

På nuværende tidspunkt findes i det svenske medicinske fødselsregister

data for knap 1.800 børn eksponeret for tramadol i tidlig graviditet. Af disse havde 96 børn (sv.t. 5,4%) en medfødt misdannelse (2,1% i baggrundsbefolkningen), heraf 70 relativt alvorlige. Der sås signifikant overhyppighed af hjertemisdannelser og spidsfod, men tallene er for små til at drage endelige konklusioner på, især fordi der også skal tages højde for confounding, da både grundtilstanden, som skal behandles, men også andre faktorer, herunder mødrenes livsstil, kan medføre en forøget risiko for misdannelser hos børnene. Hertil kommer den velkendte risiko for respirationsdepression og abstinenssymptomer hos barnet efter fødslen, hvis moderen anvender opioider de sidste 2 uger op til fødslen. Den samlede vurdering er, at tramadol ikke bør anvendes under graviditet.

Kodein

Der er mange data for brug af kodein i første trimester, og generelt ses en let øget misdannelsesrate, men de enkelte studier er indbyrdes modstridende både i forhold til generel misdannelsesfrekvens og mønster af misdannelser. Der er i nogle studier set let øget forekomst af blandt andet læbe-ganespalte og hjertemisdannelser. Som ved andre opioider bør kodein ikke anvendes de sidste to

* Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

uger før forventet fødsel på grund af risikoen for respirationsdepression og abstinenssymptomer hos barnet efter fødslen.

Morfin

Trods den relativt hyppige brug af morfin generelt er der kun ganske få data for brug af morfin under graviditet. I det svenske medicinske fødselsregister findes data for 430 børn eksponeret for morfin i tidlig graviditet. Blandt disse sås ingen øget forekomst af misdannelser og heller intet mønster i misdannelserne. Hertil kommer et enkelt ældre studie med 70 børn eksponeret i første trimester, ligeledes uden overhyppighed af medfødte misdannelser. Det bemærkes, at der ikke er data nok til at sige med sikkerhed, at morfin ikke medfører en forøget risiko for medfødte misdannelser eller anden uønsket fosterpåvirkning. Generelt anses det dog for sikkert at anvende morfin, såfremt man ikke benytter det de sidste to uger før forventet fødsel, hvor brug vil medføre risiko for respirationsdepression og abstinenssymptomer hos barnet.

Pregabalin og gabapentin

I visse situationer benyttes pregabalin eller gabapentin som sekundære analgetika. Aktuelt findes kun ganske få data for brug af pregabalin under graviditet (133 graviditeter, tidspunkt for eksponering ikke angivet), og lægemidlet bør derfor ikke benyttes til denne patientgruppe.

For gabapentin gælder, at der er data for ca. 600 graviditeter med eksponering i første trimester, heraf de 300 i monoterapi. Der er ikke set overhyppighed af medfødte misdannelser eller anden uønsket fosterpåvirkning, fraset lav fødselsvægt, som er rapporteret i et enkelt studie. Der er dog ikke data nok til at udelukke en forøget risiko, hvorfor lægemidlet som udgangspunkt ikke bør anvendes af gravide.

Tricykliske antidepressiva

Tricykliske antidepressiva kan anvendes ved neurogene smerter. Under

graviditet gælder, at *amitriptylin*, *clomipramin* og *nortriptylin* alle kan anvendes. Benyttes et af disse stoffer, bør patienten følges med plasmakoncentrationsmålinger af det relevante lægemiddel i løbet af graviditeten. Ambulant fødsel frarådes, blandt andet fordi der for alle tre lægemidler er set overhyppighed af for tidlig fødsel og lav Apgar-score efter brug under graviditet. Tilsvarende ses uro, gråd, sove- og spiseforstyrrelser, sitren, påvirket muskeltonus og påvirkning af vejtrækningen hos op mod 20% af de nyfødte, hvor lægemidlerne er anvendt op mod fødslen. Der er dog som regel tale om milde og forbigående symptomer.

For *clomipramin* er der data for over 1.400 graviditeter med eksponering i første trimester. Det største bidrag til disse tal kommer fra det svenske medicinske fødselsregister, hvor man har data for 1.280 børn. Blandt disse var 40 børn (sv.t. 3,1% mod 2,1% forventet) født med en misdannelse, og der sås en lille overhyppighed af hjertefejl.

For *amitriptylin* og dens aktive metabolit *nortriptylin* er der data for tilsammen ca. 700 graviditeter med eksponering i første trimester. Der er ikke set overhyppighed af medfødte misdannelser, og stofferne er erfaringsmæssigt sikre at bruge under graviditet, hvis der tages højde for ovenstående i forbindelse med fødslen.

Lokalbehandling

I de tilfælde, hvor der er tale om lokale smerter, kan topikal behandling måske være tilstrækkelig. Lokalbehandling med ibuprofen, lidokain eller lignende medfører en ringe systemisk eksponering, hvorfor det må anses for sikkert under graviditet.

Konklusion

Behandlingsmulighederne til gravide med smerter begrænser sig i det store og hele til paracetamol og morfin, hvoraf sidstnævnte dog ikke bør bruges de sidste par uger af graviditeten. Andre stoffer, herunder visse tricykliske antidepressiva, kan bruges

på særlig indikation eller kortvarigt, men den gravide bør i så fald oplyses om mulige risici forbundet med brugen.

Hvor man kan søge hjælp:

I tvivlstilfælde kan en af de fire regionale lægemiddelinformationer kontaktes per telefon eller mail.

Aarhus (betjener også Region Nordjylland):

- kfa@auh.rm.dk
- tlf: 23 28 06 01 (hverdage 8-15)

Bispebjerg:

- medicininfo@regionh.dk
- tlf: 35 31 50 90 (hverdage 8-15)

Odense:

- li@health.sdu.dk
- tlf: 20 22 88 55 (hverdage 9-15)

Roskilde:

- medinfo@regionsjaelland.dk
- tlf: 47 32 32 43 (hverdage 9-12)

Korrespondance

Maija Bruun Haastrup, mdalgaard@health.sdu.dk

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæring på www.irf.dk

Ledige pladser på IRF-kurser

- 15/9 Medicingennemgang, København
- 27/9 Antitrombotika, Roskilde
- 4/10 Geriatri, Aalborg
- 28/10 Gynækologi, Roskilde
- 24/11 Medicingennemgang, Odense

Se mere på www.irf.dk

Antipsykotika og graviditet – hvilke præparater kan anvendes?

Af Jette Østergaard Rathe*, Signe Albertsen*, Poul Videbech** og Per Damkier*

Antipsykotika og graviditet

Behandling med antipsykotika til gravide bør foregå i samarbejde med en speciallæge i psykiatri. Valget af behandling er kompleks og afhænger af mange faktorer, herunder individuelt behandlingsrespons og eventuel uhensigtsmæssig metabolisk bivirkningsprofil.

Olanzapin og quetiapin bør, ud fra mængden af sikkerhedsdata fra gravide (omkring 1.500 og 2.000 eksponerede), betragtes som førstevalg ved antipsykotisk behandling under graviditet. Risperidon og perphenazin (>500 eksponerede for hvert præparat) kan betragtes som ligeværdige alternativer ud fra en sikkerhedsbetragtning. For andre antipsykotika er datamængden utilstrækkelig til at danne grundlag for en risikoestimering.

Behandling med depotpræparater bør som udgangspunkt undgås.

I alle tilfælde bør den lavest mulige dosis tilstræbes, eventuelt vejledt af plasmakonzentrationsbestemmelser.

SPØRGSMÅL

En kvinde med diagnosen skizofreni planlægger graviditet. Hun er derfor skiftet fra aripiprazol (Abilify) til olanzapin. Hun har dog udviklet galaktoré ved behandling med olanzapin. Psykiateren efterspørger information om andre typer antipsykotika, der kan anvendes under graviditet?

SVAR

For kvinden med galaktorégener i denne sygehistorie kan quetiapin anbefales, da det sikkerhedsmæssigt er sidestillet med olanzapin og har den fordel, at galaktoré er en sjælden bivirkning. Dette skal dog afvejes i den kliniske situation mod den noget svagere antipsykotiske og mere udtalte sedative effekt af quetiapin.

Generelt om antipsykotika til gravide

Behandling med antipsykotika til gravide bør foregå i samarbejde med en speciallæge i psykiatri. Bl.a. pga. psykosens potentielle farlighed for mor og foster vil det oftest være nødvendigt at

behandle medicinsk. Således kan andre faktorer end mængden af sikkerhedsdata spille en væsentlig rolle i behandlingsvalget. Der kan være individuelt behandlingsrespons og uhensigtsmæssig metabolisk bivirkningsprofil. Nedenstående anbefalinger afspejles i Dansk Psykiatrisk Selskabs guideline »Anvendelse af psykofarmaka ved graviditet og amning – kliniske retningslinjer«, som udkom oktober 2014, samt et nyere systematisk review.

Galaktoré

Galaktoré er registreret som en almindelig bivirkning ved perfenazin (forekommer hos mellem 1 og 10 % af behandlede patienter). For de øvrige antipsykotika er galaktoré mindre hyppigt; for olanzapin og risperidon er det registreret som en ikke almindelig bivirkning (forekommer hos mellem 0,001 og 0,01 %), for quetiapin er det registreret som en sjælden bivirkning (forekommer hos mellem 0,0001 og 0,001 %), og for aripiprazol er galaktoré ikke registreret som en bivirkning.

Data for anvendelse af antipsykotiske lægemidler under graviditet

Sammenfattende findes der nu ganske mange data for brug af olanzapin

Tabel 1. Studiedata for eksponering for antipsykotika i 1. trimester.

Lægemiddel	Eksponerede i 1. trimester
Olanzapin	~1.500
Quetiapin	~2.000
Risperidon	~800
Aripiprazol	~200
(Perfenazin)	~500

og quetiapin under graviditet uden tegn på overhyppighed af medfødte misdannelser. Datamængden for risperidon og perfenazin er væsentligt mindre, og for andre psykofarmaka vurderes data som utilstrækkelige til at kunne danne grundlag for et meningsfyldt risikoestimat (tabel 1).

Et systematisk review fra 2015 belyser graviditeter eksponeret for 2. generationsantipsykotika (olanzapin, quetiapin, risperidon og aripiprazol) i første trimester og risikoen for medfødte misdannelser. Akkumulerede data for olanzapin viste 1.090 første trimester-eksponerede graviditeter med 38 misdannelser, hvilket resulterede i en misdannelsesrate på 3,5%, svarende til misdannelsesraten i baggrundsbeholdningen på 3,5%. De tilsvarende tal for quetiapin, risperidon og aripiprazol var henholdsvis 16/443 (3,6%) 22/432 (5,1%) og 5/100 (5,0%). Forfatterne konkluderede, at behandling med olanzapin i første trimester tilsyneladende ikke er forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser. Data for 2. generationsantipsykotika er øget siden dette systematiske review og udarbejdelsen af guidelinen fra Dansk Psykiatrisk Selskab. Der foreligger nu yderligere 442 første-trimester eksponerede graviditeter for olanzapin, 1.542 for quetiapin, 288 for risperidon og 103 for aripiprazol. Et finsk prospektivt kohorte-

* Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitets Hospital

** Psykiatrisk Center Glostrup

studie (kun tilgængeligt som abstract) viste ingen sammenhæng mellem eksponering af hhv. quetiapin (n=986), risperidon (n=176) og aripiprazol (n=72) og udvikling af svære misdannelser, når der blev justeret for moderens psykiatriske sygdom. Derimod fandt forfatterne i dette studie en marginalt øget justeret risiko for misdannelser for olanzapin-eksponerede (n=276) sammenlignet med ikke-eksponerede første-trimester graviditeter (OR 2,3, 95% CI: 1,5-3,5). Det andet studie var et Canadisk »high dimensional, propensity matched« populationsbaseret kohortestudie. Der var 1.209 første-trimester antipsykotika-eksponerede graviditeter, quetiapin (n=556), olanzapin (n=166) og risperidon (n=112). Studiet viste i den matchede kohorte en justeret relativ risiko på 1,2 (95%CI: 0,75-1,9) for medfødte misdannelser sammenlignet med ikke-brugere af disse antipsykotika. Der foreligger ikke stratificerede analyser for de enkelte psykofarmaka. For aripiprazol foreligger der yderligere 31 graviditeter i det svenske fødselsregister, hvoraf et barn blev født med mis-

dannelse (en læbeganespalte), og udfaldet var således som forventet for baggrundsbeholdningen. Risikoestimatet for aripiprazol er fortsat upræcist på grund af en lille mængde data.

For det tidligere anbefalede 1. generationsantipsykotikum perfenazin er der data for ca. 500 eksponerede gravide, primært i første trimester, der ikke tyder på en væsentligt øget risiko for medfødte misdannelser. Det vil dog generelt være mindre hensigtsmæssigt at anvende perfenazin, dels pga. bivirkninger, og dels da der er bedre data for olanzapin og quetiapin. Perfenazin markedsføres ikke længere i Danmark, men kan fås på udleverings-tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen.

Baseret på disse sikkerhedsdata fra gravide, de nyeste videnskabelige artikler og de kliniske retningslinjer fra Dansk Psykiatrisk Selskab betragtes olanzapin (omkring 1.500 eksponerede) og quetiapin (omkring 2.000 eksponerede) som førstevalg af antipsykotisk lægemiddel under graviditet. Hvad angår risperidon og perfenazin med henholdsvis omkring 700 og cirka 500 eksponerede graviditeter

uden overhyppighed af misdannelser, må disse sikkerhedsmæssigt betragtes som ligeværdige; imidlertid tillader datamængden ikke helt, at man kan udelukke en lille øget risiko for misdannelser. Alle andre præparater end de nævnte bør principielt undgås, da datamængden er utilstrækkelig til et meningsfyldt risikoestimat.

Depotbehandling

Depotbehandling anbefales som udgangspunkt ikke under graviditet. Efter injektion af et depotpræparat frigives aktivstoffet kontinuerligt til det systemiske kredsløb. Det vil derfor ikke være muligt at gennemføre en hurtig dosisjustering, f.eks. ved behov for dosisreduktion. Ligeledes vil der gå længere tid efter en dosisjustering, før plasmakoncentrationen kommer i *steady state* og en evaluering (TDM) af plasmakoncentrationen kan udføres.

Korrespondance

Per Damkier, pdamkier@health.sdu.dk

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på www.irf.dk

Interaktion mellem miconazol og warfarin

Af Pia Knudsen, Styrelsen for Patientsikkerhed

I efteråret 2015 var både Lægemiddelstyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed ude med advarsler om interaktionen mellem warfarin (fx Marevan) og miconazol (fx Brentan) mundhulegel, da begge styrelser havde modtaget rapporter om interaktionen. Men der er allerede i 2016 rapporteret syv hændelser med interaktionen til Dansk patientsikkerhedsdatabase.

Rapporterne omhandler typisk patienter, som er i fast AK-behandling og har fået ordineret Brentan mundhulegel på grund af en *Candida*-infektion i mundhulen. I flere af hændelserne er INR-værdien over 8 og resulterer i indlæggelse samt behandling med antidot. Der er beskrevet blødning fra tandkødet, fra slimhinder eller fra hu-

den, hæmaturi, hæmatomer eller blødning ved defækation.

Der har været enkelte tilfælde med livstruende blødninger i mave-tarmkanalen samt hjerneblødning.

Der er derfor grund til større opmærksomhed på interaktionen mellem warfarin og miconazol. Undgå om muligt kombination af de to lægemiddelstoffer.

Hvis dette ikke er muligt, bør den antikoagulerende effekt overvåges nøje og titreres. Alternativt kan der vælges et andet svampemiddel, som ikke interagerer med warfarin, og som har aktivitet mod de relevante mikroorganismer.

Generelt bør monitoreringen af warfarin intensiveres ved behand-

lingsstart, seponering eller ændring af en patients behandling med andre lægemidler. Der skal tages ekstra forholdsregler hos patienter med nedsat nyrefunktion, og INR bør derfor monitoreres oftere hos patienter med en øget risiko for hyperkoagulation, f.eks. patienter med svær hypertension eller lever- eller nyresygdomme.

Korrespondance

Pia Knudsen, pia@patientombuddet.dk

Litteraturreferencer

Se artiklen med alle referencer på www.irf.dk